

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平4-253908

(43) 公開日 平成4年(1992)9月9日

(51) Int.Cl. ⁸	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/20	A B J	8413-4C		
31/23		8413-4C		
// C 0 7 C 57/03		6742-4H		
69/587		8018-4H		

審査請求 未請求 請求項の数1(全 3 頁)

(21) 出願番号 特願平2-418889

(22) 出願日 平成2年(1990)12月28日

(71) 出願人 000004341

日本油脂株式会社

東京都千代田区有楽町1丁目10番1号

(72) 発明者 坂口 浩二

千葉県我孫子市泉13-11

(72) 発明者 日比野 英彦

東京都練馬区旭丘2-22-1

(72) 発明者 森田 育男

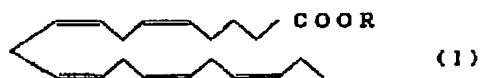
東京都板橋区蓮根3-12-27-320

(74) 代理人 弁理士 舟橋 榮子

(54) 【発明の名称】 骨粗鬆症治療薬

(57) 【要約】 (修正有)

【構成】 式(1)で示されるエイコサペンタエン酸(EPA)またはその誘導体を有効成分とする骨粗鬆症治療薬。



(式中、RはH、K、Na、Ca、NH₄またはC₁~C₂₅-アルキル基を示す)

【効果】 天然に近いEPAを有効成分としているため、安全で副作用がなく、しかも生体内で顕著な骨粗鬆症治療効果を有している。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 エイコサペンタエン酸またはその誘導体を有効成分とする骨粗鬆症治療薬。

【発明の詳細な説明】

【産業上の利用分野】 本発明は高度不飽和脂肪酸の一種以上を有効成分とする骨粗鬆症治療薬に関する。

【従来の技術】 現在、骨粗鬆症の薬物治療には活性型ビタミンD₃、製剤、エストロジェン製剤、カルシトニン製剤、イプリフラボンなどが用いられている。ところが、活性型ビタミンD₃は高カルシウム血症などの副作用、エストロジェンは消化器への悪影響、糖代謝・脂質代謝への悪影響、子宮内膜癌などの副作用の可能性がある。また、カルシトニンは投与形態が注射であるなどの問題点がある。このように、副作用がなく実用上有効な治療薬はいまだ開発されていないのが現状である。一方、エイコサペンタエン酸については、骨芽細胞の石灰化を促進することが知られている（特開平1-157912号）。

【発明が解決しようとする課題】 本発明は、天然物に近い化合物を有効成分とすることにより、副作用の少ない新規な骨粗鬆症治療薬を提供することを目的としてなされたものである。

【課題を解決するための手段】 本発明者は上記の目的を達成するために、鋭意研究を重ねた結果、エイコサペンタエン酸またはその誘導体が実験モデル動物に対して骨粗鬆症治療作用を示すという全く新しい知見を得た。本発明のエイコサペンタエン酸またはその誘導体は下記一般式に示すことができる。

【化1】



（但し、RはH、K、Na、Ca、NH₄または炭素数1～25のアルキル基を示す）。前記一般式（I）において、RはH、K、Na、Ca、NH₄または1～25のアルキル基を示すが、炭素数が26以上では沸点が高くなり過ぎ、蒸留による精製が煩雑になるため実用的でない。本発明に用いる化合物の代表例としては、全-シス-5, 8, 11, 14, 17-エイコサペンタエン酸（以下、EPAと略記する）、EPAメチルエステル、EPAエチルエステル、EPAプロピルエステル、EPAブチルエステル、EPAナトリウム塩、EPAカリウム塩、EPAカルシウム塩などが挙げられる。なお、本発明に用いる一般式（I）で表される化合物は、分子内に次式で表される。

【化2】



基を有していれば有効である。本発明の骨粗鬆症治療薬は、経口的または非経口的に投与することができる。即ち、通常用いられる投与形態である錠剤、カプセル剤、

シロップ剤、懸濁液等の液剤の形で経口的に投与することができ、あるいは、その溶液、乳剤、懸濁液等の液剤の形で注射等により、非経口投与することができる。これらの調製には通常の賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、色素、希釈剤などが用いられる。一日の投与量、投与回数は症状、年齢、体重、投与形態等によって異なるが、通常成人一人あたり、1～15,000mg、好ましくは10～5000mgの範囲で投与することができる。

【発明の効果】 本発明の骨粗鬆症治療薬は生体に投与することにより、顕著な骨粗鬆症治療作用を示す。また、生体内に自然に存在する脂肪酸に近い化合物を有効成分としているため、副作用も少なく、骨粗鬆症の治療及び予防のための医薬として非常に有効である。

【実施例】 次に、実施例によって本発明をさらに詳細に説明する。実施例で使用したEPAは、精製魚油を加水分解して得た脂肪酸に尿素付加処理をして高度不飽和脂肪酸を分別した後、逆相分配カラムを装着した高性能クロマトグラフィーで精密分取して得たものである。

実施例1

啮歯類用固形飼料（ラボMR-A-1、日本農産工業（株）製；粗脂肪6%、カルシウム1.35%、リン0.92%、ビタミンD₃ 3 IU/g含有）で飼育された15週令の雄のSD系ラットを30匹、三協ラボサービス（株）から購入した。このラットを10匹ずつ3群に分け、表1に示す試験飼料（精製低カルシウム・低脂肪飼料、（株）船橋農場；粗脂肪0.2%、カルシウム0.01%、リン0.51%、ビタミンD₃ 2 IU/g含有を基本組成として調整）を1匹に1日あたり12g与えた。コントロール群とカルシウム無添加群の試験飼料は脂肪含量が6.2%になるようにコーン油を添加した。カルシウム無添加EPA群の試験飼料はコーン油5.58%とEPA（GC純度91%）0.62%を添加した。またコントロール群の試験飼料はカルシウム含量が1.25%になるように乳酸カルシウム5水塩を添加した。試験飼料は少量ずつ真空パックし、冷凍保存して使用した。ラットは各試験飼料で6週間飼育した後、体重を測定してから屠殺し大腿骨を採取した。大腿骨は湿重量と破断力（3点曲げによる破壊強度）を測定した。測定はフルスケール50kg、チャートスピード100mm/minで：破壊特製測定装置（飯尾電気製DYN-1255）を用いて行った。その結果をコンピューター（日本電気製PC-9801）により解析した。大腿骨を採取する前の各群のラットの平均体重に有意な差はなく、体重差による骨重量への影響のないことを確認した。破壊強度においては図1に示すようにカルシウム無添加群がコントロールに対し有意に低下した。これに対し、カルシウム無添加のEPA添加群では、カルシウム無添加群の破壊強度の低下を有意に回復した。

実施例2

ラットの卵巣を摘出すると、性ホルモンであるエストロジェンが分泌されない影響で骨粗鬆症になることが知ら

れている。そこで実施例1と同様の実験を、骨粗鬆症モデルとして一般的な卵巣摘出ラットを用いて行った。大腿骨を採取する前の各群のラットの平均体重に有意な差はなく、体重差による骨重量への影響のないことを確認した。ラット大腿骨の湿重量を図2に、破壊強度を図3に示した。カルシウム無添加群はコントロール群に対*

*し、湿重量も破壊強度も有意に低下した。これに対し、カルシウム無添加のEPA群は、カルシウム無添加群の破壊強度の低下を有意に回復した。以上の結果より、生体においてEPAが骨粗鬆症治療作用を有することが確認された。

【表1】

添加物	試験飼料群		
	コントロール群 [Control]	カルシウム無添加群 [Ca(-)]	カルシウム無添加のEPA群 [Ca(-)/EPA]
カルシウム	添加	無添加	無添加
EPA*	無添加	無添加	添加

*：精製魚油を加水分解して得た脂肪酸を分別した後、逆相分配カラムを装着した高性能液体クロマトグラフィーで精密分取して得た全-シス-5, 8, 11, 14, 17-エイコサペンタエン酸。

【図面の簡単な説明】

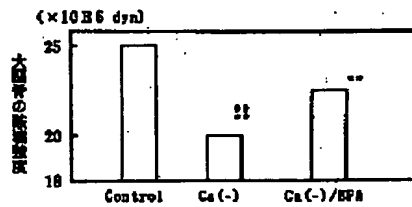
【図1】カルシウムとEPAがラットの大腿骨の破壊強度に及ぼす影響を示すグラフである。図中、**：コントロールと比較して有意 ($p < 0.01$)、**：Ca(-)/EPA群と比較して有意 ($p < 0.01$) を示す。

【図2】カルシウムとEPAが卵巣摘出したラットの大腿骨の湿重量に及ぼす影響を示すグラフである。図

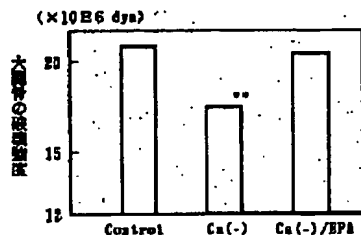
中、**：コントロールと比較して有意 ($p < 0.01$) を示す。

【図3】カルシウムとEPAが卵巣摘出したラットの大腿骨の破壊強度に及ぼす影響を示すグラフである。図中、**：コントロールと比較して有意 ($p < 0.01$) を示す。

【図1】



【図3】



【図2】

